



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Avaliação de factores prognósticos em doentes adultos com ARDS tratados com ECMO-VV

Pedro Xavier Carneiro Faria

Julho'2017



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Avaliação de factores prognósticos em doentes adultos com ARDS tratados com ECMO-VV

Pedro Xavier Carneiro Faria

Orientado por:

Dr. João Gouveia

Julho'2017

Resumo

Introdução: A ECMO-VV é uma alternativa terapêutica em doentes com hipoxémia persistente apesar da optimização da ventilação mecânica. Vários estudos demonstraram a sua eficácia e segurança, no entanto, a sua baixa disponibilidade, as possíveis complicações associadas, e o elevado custo podem limitar a sua utilização. A selecção de doentes candidatos a esta terapêutica é muito importante, embora complexa. Para este fim, foram recentemente criados diferentes *scores* preditores do prognóstico que mostraram um bom valor discriminativo nas populações de doentes em estudo, embora não seja possível garantir a sua reprodutibilidade noutras populações. Desta forma, interessa a cada centro conhecer as especificidades da sua população de maneira a melhorar a selecção de doentes, sendo esse o objectivo deste trabalho.

Material e Métodos: Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos electrónicos de 65 doentes submetidos a ECMO-VV em contexto de ARDS, e colhidas as seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), imunocomprometimento, paragem cárdio-respiratória, administração de óxido nítrico e bicarbonatos, realização de bloqueio neuro-muscular e posicionamento em pronação, disfunção do sistema nervoso central (SNC), pressão arterial média (PAM), infecção não-pulmonar associada, etiologia da ARDS, parâmetros laboratoriais (hematócrito, creatinina, bilirrubina, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, ventilatórios (PEEP, PIP, PPlat, Cdyn, tempo de ventilação). Com base nos mesmos registos, foram calculados os *scores* clínicos RESP, PRESERVE, ECMOnet, SOFA, SAPS II e índice de Murray. A análise estatística foi feita através do programa SPSS para Windows e a significância estatística definida como $P < 0.05$.

Resultados: A idade média da população em estudo foi de 50 ± 12.2 anos, sendo que 20 doentes pertenciam ao sexo feminino e 45 ao masculino. Na maioria dos doentes ($n=28$) estava subjacente o diagnóstico de pneumonia viral. A mediana de dias de ventilação mecânica antes da canulação foi de 3 [1;7]. Os valores médios/medianos dos *scores* SAPS II, SOFA, RESP e índice de Murray foram, respectivamente, $41,3 \pm 15,9$; 8 [6; 11], 3 [2; 5] e 3,25 [3,25; 3,75]. A duração mediana do suporte por ECMO foi de 3 [5;7] dias. A sobrevivência média global a ECMO e a taxa de alta hospitalar foram de 69% e a mortalidade a 6 meses situa-se nos 41,8%.

Discussão: Verificou-se que a sobrevivência a ECMO e a taxa de alta hospitalar dos doentes tratados no SMI-HSM foi ligeiramente superior à média dos outros centros. Os valores da mortalidade a 6 meses encontram-se em linha com os restantes estudos. 5 variáveis mostraram uma distribuição significativamente diferente entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes: SAPS II; PaCO₂; SOFA D1; Dias VM pré-ECMO e Sexo feminino. Após a análise multivariada, verificou-se que apenas o sexo feminino se relaciona, de uma forma independente, com a mortalidade a 6 meses.

Palavras-chave: ECMO; ARDS; prognóstico

Abstract

Introduction: VV-ECMO is a therapeutic option for patients with persistent hypoxemia despite the optimization of mechanical ventilation. Several studies demonstrated their efficacy and safety, but its low availability, possible complications, and high cost can be a limiting factor, and, although it may be a complex task, patient selection is crucial. Risk stratification scores were developed, which demonstrated good discriminatory power when applied to its sample population, but it is still uncertain whether they can be applied accurately to other groups of patients. Therefore, in order to improve patient selection, each center benefits from an adequate knowledge about its own population, which is the objective of the present study.

Methods: We retrospectively analyzed the electronic medical records of 65 patients treated with VV-ECMO for severe ARDS, and gathered data concerning the following variables: age, gender, body mass index, immunologic status, cardiac arrest, previous use of nitric oxide or bicarbonate, neuro-muscular blockade, prone positioning, central nervous system dysfunction, mean arterial pressure, non-pulmonary infection, etiology of ARDS, laboratory findings (hematocrit, creatinine, bilirubin, PaCO₂ and PaO₂/FiO₂), and ventilatory parameters (PEEP, PIP, PPlat, Cdyn and duration of mechanical ventilation, or MV). We also calculated the following scores: RESP, PRESERVE, ECMOnet, SOFA, SAPS II and Lung Injury Score (LIS, or Murray index). Statistical analysis was performed using SPSS software for Windows and statistical significance defined as P<0.05.

Results: The mean age of the sample population was 50±12.2 years, 20 patients were female and 45 were male. Most patients (n=28) were diagnosed with viral pneumonia. The median duration of MV was 3 [1;7] days. Mean/median SAPS II, SOFA, RESP and LIS were, respectively, 41,3 ± 15,9; 8 [6; 11]; 3 [2; 5] and 3,25 [3,25; 3,75]. The median duration of the ECMO run was 3 [5;7] days. Survival rate following ECMO and survival-to-discharge were both 69% and 6-months mortality was 41.8%.

Discussion: Overall, survival rates were slightly better than the average of other ECMO centers. 6-months mortality was similar to what was reported in previous studies. 5 variables were statistically significant on the univariate analysis: SAPS II; PaCO₂; SOFA D1; Duration of MV before ECMO and female gender. On the multivariate analysis, only female gender was independently associated with 6-month mortality.

Key-words: ECMO; ARDS; prognosis

O trabalho exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Introdução.....	9
Objectivo e métodos	12
Resultados	20
Discussão.....	22
Conclusão.....	25
Bibliografia.....	26

Introdução

A oxigenação por membrana extracorporeal, cuja terminologia *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, em inglês originou o acrónimo ECMO, pelo qual esta técnica é universalmente conhecida, é uma Técnica de Suporte de Vida Extracorporeal (ECLS, do inglês *Extracorporeal Life Support*) que tem como objectivo o suporte cardíaco e/ou pulmonar. Esta técnica pode ter um papel determinante como tratamento de resgate em diversas patologias pulmonares ou cardíacas que condicionem uma hipoxémia persistente apesar da optimização da ventilação mecânica.

Apesar de, historicamente, ter sido em 1971 utilizada pela primeira vez, num contexto clínico, uma perfusão extra-corporal de longa duração para o tratamento de insuficiência respiratória¹, por razões relacionadas com a falta de segurança do procedimento e pela ausência de evidência científica que comprovasse a sua eficácia, a aplicação desta Técnica de Suporte de Vida Extracorporeal não foi adoptada de uma forma generalizada até há relativamente pouco tempo, tendo-se registado, a partir de 2008, um número crescente de procedimentos de ano para ano². Contribuíram para este fenómeno dois estudos importantes: o ensaio clínico aleatorizado e controlado CESAR³, que contou com 180 doentes com insuficiência respiratória grave mas potencialmente reversível, posteriormente divididos em dois grupos: um grupo de doentes que recebeu tratamento com ECMO num centro de referência e outro a quem foi realizado o tratamento convencional no centro de origem, com taxas de sobrevivência de 63% e 47%, respectivamente; e o estudo realizado pelo grupo ANZ (*Australia and New Zealand*) ECMO denominado *Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome*⁴⁵, no qual se verificou que, dos 201 doentes incluídos no estudo, 68 receberam suporte com ECMO, tendo-se registado neste grupo uma taxa de sobrevivência de 71%, com 47% dos doentes a ter alta hospitalar. Estes estudos mostraram que, em centros especializados em ECMO., existe vantagem em tratar doentes com ARDS grave e potencialmente reversível, que, apesar de submetidos a tratamento convencional optimizado, apresentem alto risco de mortalidade.

Para a sua realização são necessários dois acessos vasculares (um venoso e outro que pode ser venoso ou arterial) e um circuito com um oxigenador, capaz de remover o

CO₂ e oxigenar o sangue. No ECMO veno-venoso (ECMO-VV), os acessos podem ser feitos com duas cânulas, nas veias femoral e jugular interna, ou com uma cânula de duplo lúmen por via jugular, conferindo apenas suporte respiratório, sendo o método mais indicado em doentes adultos com ARDS e função cardíaca adequada ou moderadamente comprometida⁶. Caso seja necessário suporte cardíaco e ventilatório, nomeadamente em doentes com hipertensão pulmonar, choque séptico ou arritmias associadas a instabilidade hemodinâmica grave⁷, está indicada a utilização de ECMO veno-arterial (ECMO-VA), que corresponde à canalização de um acesso arterial, na artéria femoral, e um acesso venoso na veia femoral ou jugular interna. Existe ainda a possibilidade de realizar uma técnica híbrida, chamada venoarterial venosa (ECMO-VAV), na qual o sangue é drenado por um acesso venoso e o retorno faz-se através de um tubo em “Y” conectado a uma cânula arterial e a outra venosa, o que pode ser útil, por exemplo, em situações de hipoxemia proximal à canulação arterial em doentes submetidos a ECMO-VA⁸. No entanto, esta técnica é mais complexa e a sua utilização encontra-se restrita a alguns centros especializados⁹.

Na maioria dos casos de doentes com falência respiratória refractária candidatos a suporte por técnica de ECMO-VV, o diagnóstico subjacente será o de ARDS grave, que, segundo a classificação de ARDS de Berlim¹⁰, se define por PaO₂/FiO₂ <100 mmHg apesar de uma PEEP (*positive end-expiratory pressure*) >5 cmH₂O e está associada a uma taxa mortalidade elevada (45%). A ARDS é uma síndrome que se caracteriza por um quadro clínico de dispneia grave de início súbito, hipoxémia e infiltrados pulmonares difusos com insuficiência respiratória.¹¹ O tratamento da ARDS envolve a correção da etiologia subjacente e a correção da hipoxémia que resulta do comprometimento das trocas gasosas. A ventilação mecânica é o tratamento de primeira linha para corrigir a hipoxémia¹², no entanto, apesar do seu potencial terapêutico, pode também ser responsável pela perpetuação de lesão pulmonar, uma vez que pode condicionar alterações morfológicas e fisiológicas no pulmão que se devem aos efeitos do barotrauma, volutrauma, biotrauma e aos efeitos tóxicos do oxigénio, que originam uma lesão pulmonar induzida pelo ventilador e, consequentemente, exacerbam a doença de base¹³.

Após ter sido mostrado que a utilização de um volume corrente (Vt) baixo (6ml/kg) diminui esta complicação¹⁴, actualmente já existe evidência de que uma redução adicional do valor de volume corrente para 3 ml/kg pode contribuir para uma contenção

adicional dos fenómenos de estiramento cíclico dos alvéolos com diminuição consequente da lesão alveolar¹⁵. Com base nesta linha de evidência, está preconizada, no serviço de medicina intensiva do HSM, a instituição de ventilação de repouso em todos os doentes com ARDS submetidos a técnicas de ECLS, mais concretamente, uma redução do volume corrente para níveis “ultraprotectores” de 2-4 ml/kg, diminuição da pressão inspiratória e da pressão de planalto (< 15-25cm/H₂O), instituição de níveis intermédios de PEEP (5 a 15 cm/H₂O) e melhoria da *compliance* pulmonar¹⁶.

Objectivos

Apesar das vantagens referidas anteriormente, este procedimento ainda está associado a um elevado número de complicações, nomeadamente hemorragia, infecções e eventos tromboembólicos⁷, e a evidência clínica acerca da vantagem da sua utilização na ARDS ainda não está bem definida (classe C)¹¹. Para além disso, os custos inerentes à sua realização ainda são muito elevados, pelo que um dos atuais desafios é perceber quais os doentes que podem beneficiar mais deste tratamento. Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários *scores* prognósticos de mortalidade¹⁷⁻¹⁹ que podem ter utilidade na decisão de iniciar ou não o tratamento com ECMO. O objectivo deste trabalho é reunir os parâmetros utilizados pelos diversos *scores* e, no contexto da população de doentes com ARDS do HSM, tentar perceber quais os que melhor se correlacionam com o prognóstico e se algum dos *scores* existentes pode ser aplicado de forma fidedigna na selecção de doentes tratados com ECMO.

Métodos

População em estudo

Entre abril de 2010 e dezembro de 2016 um total de 65 doentes foram submetidos a ECMO-VV em contexto de ARDS no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria (SMI-HSM), um hospital universitário e centro de referência de ECMO, ou para lá transportados após ter sido realizada a canulação noutra hospital. Para além destes, outros 4 doentes foram submetidos a ECMO-VA e mais 2 doentes a ECMO VV+VA, não tendo por isso sido incluídos neste estudo.

CrITÉRIOS institucionais para ECMO-VV

Conforme protocolado, apresentam indicação para a realização de suporte com ECMO todos os doentes com idades entre os 18 e os 70 anos com ARDS grave mas potencialmente reversível e com índice de Murray superior ou igual a 3 ou com hipercápnia não compensada com pH inferior a 7,20 apesar de tratamento convencional otimizado¹⁶.

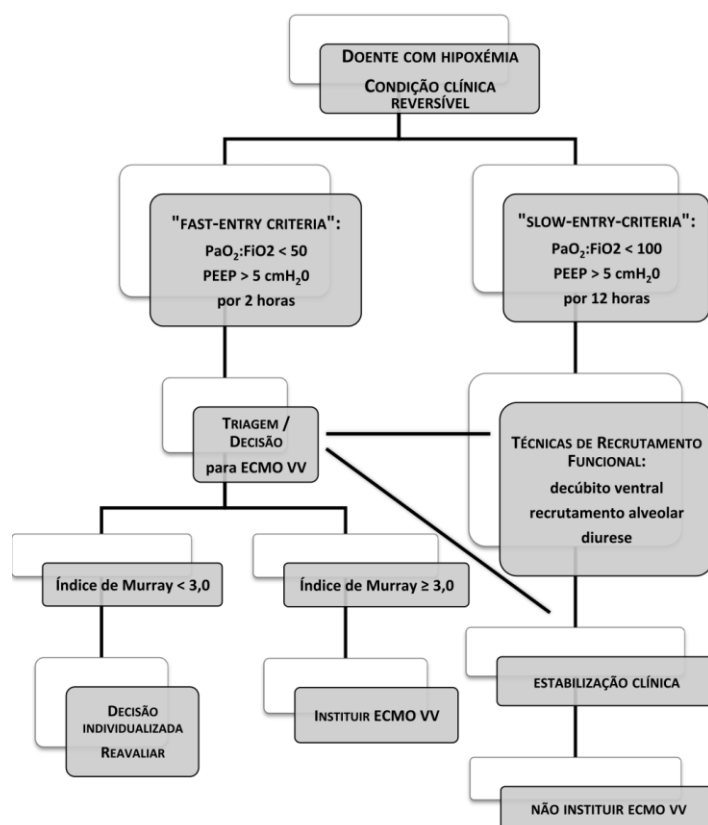


Ilustração 1 - Fluxograma de triagem para ECMO VV

Para além destes critérios, está também preconizada a admissão precoce de doentes para triagem ou para instituição de ECMO-VV em fases de gravidade intermédia de falência respiratória, desde que se verifiquem as seguintes condições:

- doentes submetidos a ventilação protectora mas com regimes de pressão no limiar superior de segurança (pressão de plateau de 28-30 cmH₂O) e já com limitação de volume corrente ($V_t \leq 6$ ml/kg);
- doentes ventilados com PEEP > 5 cmH₂O e com uma fracção de oxigénio no ar inspirado (FiO_2) $\geq 0,6$ mantendo rácio de $PaO_2/FiO_2 < 100$ por períodos superiores a 12 horas.

Este cenário é designado como “*slow-entry*”, e pressupõe o risco elevado de progressão da doença para patamares de gravidade que condicione hipoxémia refractária e necessidade de resgate por técnica de ECMO-VV. Nestes casos, deverá ser efectuada uma tentativa de recrutamento funcional adicional, salvaguardando sempre os princípios da ventilação protectora.

Devem ser excluídos os doentes com contra-indicações à realização da técnica, nomeadamente falência múltipla de órgãos avançada, lesão cerebral irreversível, lesão cerebral traumática grave, doença maligna terminal, hemorragia activa não controlada, doença pulmonar crónica terminal não transplantável ou ventilação com pressão de pico (PIP – *peak inspiratory pressure*) superior a 35 cmH₂O e/ou FiO₂ superior a 60% por mais de 7 dias.

Descrição da técnica utilizada

Habitualmente, o doente candidato à implementação de técnica de ECMO encontra-se sob ventilação mecânica invasiva, frequentemente com parâmetros de ventilação protectora, com níveis elevados de FiO₂, rácio PaO₂/FiO₂ < 100, com hipercápnia permissiva e sob sedação profunda. Estão indicadas a avaliação ecográfica da função cardíaca, para auxiliar a decisão relativamente ao tipo de canulação e de técnica de ECMO, bem como da veia cava inferior para avaliar o preenchimento intravascular.

O doente deve estar posicionado em decúbito dorsal numa superfície dura, ventilação mecânica invasiva com administração de FiO₂ a 100%. O ventilador mecânico e o sistema de tubagem acessório deverão ser colocados do lado esquerdo do doente, dado que a canulação jugular deverá ser efectuada à direita. Deve-se assegurar o necessário suporte transfusional, com a requisição antecipada de ≥ 2 unidades de concentrado eritrocitário. Recomenda-se que o nível de hemoglobina pré-canulação seja superior a 9,0 g/dl, que a contagem de plaquetas seja superior a 75.000 cél/m³ e que o valor de INR não seja superior a 2,0-2,5, sob risco de complicações hemorrágicas.

A canulação baseia-se numa técnica de Seldinger idêntica à efectuada para colocação de catéteres venosos centrais; a remoção de cânulas é um procedimento igual ao dos outros catéteres, apenas com a diferença de se fazer sutura cutânea e contenção

vascular por pressão controlada (cerca de 30-40 mmHg por períodos de 15 minutos) sobre os vasos canulados. A anticoagulação deve ser assegurada imediatamente antes de colocar as cânulas, após dilatação do acesso venoso para a veia cava inferior, com 5.000 UI de heparina não fraccionada IV, podendo esta dose ser de 10.000 UI em caso de canulações mais prolongadas (> 1 hora) ou em doentes com peso corporal > 120 kg, com o objectivo de atingir valores alvo de aPTT de cerca de 50-55 segundos. O circuito de ECMO-VV inclui uma cânula femoral ≥ 20 Fr na veia cava inferior, através da qual se dá a via aferente do fluxo sanguíneo, uma bomba, um oxigenador e uma cânula ≥ 15 Fr na veia cava superior (colocada por via jugular ou subclávia), através da qual é feito o retorno do fluxo sanguíneo. Este fluxo deve ser iniciado lentamente, com a bomba programada para 2000-4000 rpm (a que correspondem taxas de fluxo de cerca de 2-4 L/min), com o objectivo de reduzir o risco de hemólise. O fluxo de O₂ deve ser programado para 2-6 L/min, de maneira a evitar o efeito inicial de *wash-out* de CO₂ acelerado, com risco de isquémia cerebral.

A possibilidade de iniciar o desmame de ECMO pressupõe uma melhoria da lesão pulmonar inicial, traduzida pela melhoria da *compliance*, achados radiológicos e melhoria gasimétrica, mais concretamente, por valores de PaO₂ > 80 mmHg com FiO₂ < 50% ou PaO₂/FiO₂ > 200. O desmame inicia-se com um ajuste da FiO₂ para valores inferiores a 50% e da frequência respiratória para valores inferiores a 26 rpm, com manutenção da PEEP acima de 10 mmHg, seguida de redução progressiva dos parâmetros do sistema ECMO, nomeadamente, o fluxo de ar extra-corporal até 2 L/min, a DiO₂ até 21% e as rotações da bomba de sangue até 2000 rpm. Após este passo procede-se à interrupção do fluxo de ar no oxigenador e seguidamente a monitorização dos valores de saturação de O₂, PaO₂, PaCO₂ e pH. Caso estes permaneçam estáveis, executa-se descanulação.

Variáveis em estudo

Após uma revisão da literatura, foram reunidos um conjunto de variáveis que, por terem mostrado em estudos anteriores algum grau de correlação com o prognóstico dos doentes submetidos a ECMO-VV, foram considerados relevantes para o presente estudo. Vários estudos associam o aumento da idade a um pior prognóstico¹⁷⁻²⁴. Com excepção

do estudo publicado por *Hemmila et al*, que mostrou uma proporção estatisticamente significativa de doentes do sexo feminino no grupo de não-sobreviventes a ECMO, os restantes estudos não mostraram uma associação entre o género e o prognóstico.

O estudo francês PRESERVE (*PR*edicting *dE*ath for *SE*vere ARDS on *VV*-*ECMO*), que, com base numa população de 140 doentes com o diagnóstico de ARDS tratados com ECMO, analisou variáveis pré-intervencionais associadas, independentemente, a mortalidade a 6 meses, foi o único a mostrar uma associação entre o aumento de IMC e um melhor prognóstico, reflectindo este achado no *score* desenvolvido, no qual o IMC ($>30 \text{ Kg/m}^2$) é a única variável associada à redução da mortalidade a 6 meses. Vários estudos mostraram que doentes imunocomprometidos têm um pior prognóstico^{17,18,20,25}.

O estudo RESP (*Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction*), publicado um ano depois do estudo PRESERVE, é o maior estudo retrospectivo de doentes adultos com ARDS grave tratados com ECMO realizado até à data, tendo incluído 2355 doentes de vários centros, cuja informação foi disponibilizada pelo registo da ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*). Este estudo analisou uma grande quantidade de variáveis demográficas e pré-intervencionais e a sua relação com a mortalidade hospitalar, tendo sido o primeiro a demonstrar uma relação entre a presença de disfunção do sistema nervoso central (que inclui situações de neurotrauma, acidente vascular cerebral, encefalopatia e epilepsia), a administração prévia de bicarbonatos e de óxido nítrico a um pior prognóstico, assim como a utilização de bloqueadores neuromusculares com uma melhoria de prognóstico. Foram publicados dados semelhantes num estudo conduzido por *Ramanathan et al*²² com base também no registo da ELSO, que incluiu 1055 doentes adultos submetidos a ECMO no contexto de pneumonia adquirida na comunidade. Neste estudo, a presença de complicações neurológicas associou-se a um pior prognóstico e não foi demonstrada uma associação significativa entre a administração de bloqueadores neuromusculares e uma melhoria do prognóstico.

Relativamente à etiologia da doença que motivou a instituição de ECMO, o *score* RESP atribui um bom prognóstico a doenças respiratórias agudas, nomeadamente pneumonia viral, bacteriana e de aspiração, asma e trauma ou queimadura, o que está em concordância com o estudo dirigido por *Brogan et al*²³ que mostrou uma diminuição da mortalidade em doentes com o diagnóstico de insuficiência respiratória aguda e asma, assim como com outros dois estudos que encontraram uma relação entre o diagnóstico de

pneumonia a influenza e uma diminuição da mortalidade²⁶, e entre o diagnóstico de pneumonia fúngica e um aumento da mortalidade²². No estudo RESP também foi descrita a relação entre a ocorrência de paragem cardio-respiratória, bem como de outras infecções não-pulmonares concomitantes antes da canulação, e um aumento da mortalidade. No entanto, outro estudo de carácter prospectivo com 151 doentes publicado posteriormente por Aubron *et al*²⁷ mostrou que estes dois factores não têm importância prognóstica.

O estudo PROSEVA²⁸(*Proning Severe ARDS Patients*), o maior estudo multicêntrico a investigar a relação de ventilação em decúbito ventral com a mortalidade mostrou que, em doentes com ARDS grave (mas que não foram submetidos a ECMO), a instituição precoce desta medida terapêutica diminui significativamente a mortalidade a 28 (16.0% versus 32.8%; $p < 0.001$) e a 90 dias (23.6% versus 41.0%; $p < 0.001$) e, em sintonia com estes resultados, o *score* PRESERVE associa um agravamento do prognóstico à não realização desta manobra. Outros estudos também mostraram que a ventilação em decúbito ventral é benéfica em resultados como a mortalidade (risco relativo [RR] 0,9; 95% CI:0.82–0.98)²⁹, PaO₂/FiO₂ (63.0 ± 66.8 contra 44.6 ± 68.2 , $p = 0.02$)³⁰, e Pneumonia associada ao ventilador (1.66 contra 2.14 episódios por cada 100 dias de intubação; $p = 0.045$)³¹

Relativamente aos parâmetros ventilatórios, o *score* PRESERVE atribui um mau prognóstico a uma pressão de plateau (PPlat) > 30 cmH₂O e a uma PEEP < 10 cm H₂O pré-ECMO, enquanto que no *score* RESP, esta mesma associação é descrita para um aumento da PIP (*Peak Inspiratory Pressure*) e da PaCO₂. Já a relação entre o PaO₂/FiO₂, avaliada isoladamente em dois estudos^{18,22}, não mostrou qualquer relação com o prognóstico. No entanto, o SOFA *score*, do qual também fazem parte, para além do rácio PaO₂/FiO₂, outras variáveis como as plaquetas, bilirrubina, *Glasgow Coma Scale*, creatinina e grau de hipotensão, mostrou em vários estudos^{18,19,21,25,26} estar relacionado com o prognóstico. Dois estudos publicados recentemente por Huang e por Liu *et al*^{24,32} também mostraram que o *score* APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) teve um importante valor prognóstico. No estudo publicado por Huang *et al*, o APACHE II mostrou-se um bom preditor de sobrevivência na população de doentes com ARDS grave [AUC 0.762 (95% CI, 0.558-0.965, $P = 0.035$)], mas especialmente na sub-população de doentes cuja etiologia foi caracterizada como pneumonia grave [AUC 0.877 (95% CI 0.716–1.03, $P = 0.007$)].

No *score* ECMONet, desenvolvido no contexto de um estudo prospectivo e multicêntrico que incluiu 60 doentes com ARDS durante um período de pandemia do

vírus influenza A (H1N1), em 2009, a diminuição do hematócrito e da pressão arterial média antes da canulação estão associados a um pior prognóstico, em semelhança ao que foi reportado posteriormente por *Enger et al* e por *Ramanathan et al*, respectivamente. No que diz respeito à evolução da doença, vários estudos estabelecem uma relação entre a duração da ventilação mecânica (VM) pré-ECMO com um agravamento do prognóstico^{17,18,21–25}, embora os valores de *cut-off* definidos não sejam homogêneos. Em vez de considerar este parâmetro, o *score* ECMONet inclui como preditor de mau prognóstico a duração do internamento até à instituição de ECMO, não fazendo distinção entre a duração da VM ou do local de internamento (Unidade de cuidados intensivos ou enfermaria), embora os valores de *cut-off* e o seu peso no cálculo final do *score* estejam em linha com os restantes *scores* que contemplam a duração da VM.

Apesar deste estudo ter como objectivo avaliar um conjunto de variáveis pré-intervencionais, é relevante referir que a importância prognóstica do tempo de permanência em ECMO ainda é controversa, tendo um estudo mostrado que a duração do suporte por ECMO constituía um preditor independente de mortalidade²², enquanto que outros dois estudos^{27,33} não confirmaram esta associação. O estudo conduzido por *Barbaro et al*³⁴ reportou a associação entre o volume de doentes adultos que são tratados com ECMO e uma diminuição da mortalidade, mostrando que doentes tratados em centros com mais de 30 casos de ECMO anuais registaram uma mortalidade significativamente menor (OR 0.61; 95% CI 0.46-0.80) quando comparados com centros com menos de 6 casos anuais.

Colheita de dados

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos electrónicos e colhidas as seguintes variáveis: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), imunocomprometimento, paragem cardíaco-respiratória, administração de óxido nítrico e bicarbonatos, realização de bloqueio neuro-muscular e posicionamento em pronação disfunção do SNC, pressão arterial média (PAM), infecção não-pulmonar associada, etiologia, parâmetros laboratoriais (hematócrito, creatinina, bilirrubina, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, ventilatórios (PEEP, PIP, PPlat, Cdyn, tempo de ventilação). Com base nos

mesmos registros, foram calculados os *scores* clínicos RESP, PRESERVE, ECMOnet, SOFA, SAPS II e índice de Murray e registrados o resultado de ECMO *run*, do Serviço, hospitalar e a 6 meses.

Resultados

Análise estatística

A análise estatística foi feita através do programa SPSS para Windows. A significância estatística foi definida como $P < 0.05$. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão para variáveis numéricas com uma distribuição normal ou mediana (distância inter-quartil) para variáveis numéricas sem uma distribuição normal.

Caracterização da população

A idade média da população em estudo (65 doentes submetidos a ECMO-VV) foi de 50 ± 12.2 anos, sendo que 20 doentes pertenciam ao sexo feminino e 45 ao masculino. O IMC médio foi de 30.7 ± 6.16 kg/m². 7,7% dos doentes encontravam-se imunodeprimidos à data da canulação. As etiologias da lesão pulmonar foram categorizadas em 10 grupos: pneumonia viral (n=28, das quais 26 a H1N1 e 2 a Influenza B); pneumonia bacteriana (n=19, das quais 9 a Legionella, 8 pneumonias adquiridas na comunidade sem agente isolado e 3 pneumonia pneumocócicas); trauma (n=9); intoxicação por organofosfatos (n=2); Pneumonia Pneumocystis jirovecii (n=2); asma (n=1); pneumonia do imunodeprimido (n=1); Pneumonia nosocomial (n=1); Pneumonia fibrinosa aguda organizativa (n=1); Pneumonia eosinofílica (n=1).

43% dos doentes foram canulados no SMI do HSM, enquanto que 57% foram para lá transportados após canulação feita noutro hospital pela equipa de ECMO do HSM. A mediana de dias de ventilação mecânica antes da canulação foi de 3 [1;7], tendo 76% dos doentes sido ventilados em posição de decúbito ventral antes da canulação. Os valores médios de PEEP, PaCO₂ e PaO₂/FiO₂ foram, respectivamente, $11,7 \pm 3,6$ cm/H₂O, 63 ± 23 mmHg e $0,72 \pm 0,35$. A mediana do Lung Injury Score (índice de Murray) calculado foi de 3,25 [3,25; 3,75].

Foram aplicados 3 scores com valor prognóstico à população de doentes em estudo: o SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) e o SOFA score (*Sequential Organ Failure Assessment*), ambos calculados nas primeiras 24h de internamento no SMI-HSM; e o RESP, já abordado anteriormente. Os valores médios/medianos foram, respectivamente, $41,3 \pm 15,9$; 8 [6; 11] e 3 [2; 5]. A duração mediana do suporte por ECMO foi de 3 [5;7] dias. A sobrevivência média global a ECMO e a taxa de alta hospitalar foram de 69% e a mortalidade a 6 meses situa-se nos 41,7%.

Análise univariada

Após a análise univariada dos dados, 5 variáveis mostraram uma distribuição significativamente diferente entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes (4 numéricas e uma categórica): SAPSII; PaCO₂; SOFAD1; Dias VM pré-ECMO e Sexo

feminino. As seguintes variáveis - Paragem cardíaca; Bicarbonatos; Óxido nítrico; Disfunção SNC e Bloqueio neuromuscular - foram excluídas por falta de dados nos registos electrónicos que permitissem a categorização ou por número insuficiente de casos para que se realizasse a análise estatística.

Análise multivariada

Através da regressão logística binomial multivariada pelo método *enter*, foram analisadas as 5 variáveis que demonstraram significância estatística na análise univariada. Após a análise multivariada, verificou-se que nenhuma variável se relaciona com a mortalidade hospitalar e que apenas o sexo feminino se relaciona, de uma forma independente, com a mortalidade a 6 meses.

Discussão

A *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)* mantém, desde 1989, o maior registo de doentes submetidos a ECMO e conta com a participação de 303 centros², entre os quais o Centro Hospitalar Lisboa Norte, desde 2011. Segundo o último relatório internacional publicado anualmente por esta organização², a sobrevivência média global a ECMO (todos os modos) foi de 66%, ligeiramente inferior à do SMI-HSM que se situa em cerca de 69%. A diferença é maior quando comparamos a percentagem de doentes com alta hospitalar, que se situa nos 58% nos registos da ELSO e em cerca de 69% no SMI-HSM, uma vez que todos os doentes que sobreviveram a ECMO tiveram alta hospitalar. Também é relevante referir que a duração do suporte por ECMO registada no

SMI-HSM (3 [5;7] dias) é inferior à média da ELSO (258 horas, ou cerca de 11 dias). Relativamente à mortalidade a 6 meses, o valor registado na nossa população de doentes foi de 41,8%, o que se encontra em linha com os resultados reportados nos outros dois estudos que avaliaram este parâmetro: PRESERVE (40%) e OSCAR (37%).

Na análise univariada, os dois *scores* que avaliam o grau de disfunção orgânica, SOFA e SAPS II, ambos calculados nas primeiras 24 horas de internamento no SMI, mostraram ser bons preditores do prognóstico. Contrariamente ao que seria expectável, na nossa população de doentes, o aumento da idade não se mostrou associada a um aumento de mortalidade. Quando comparada com outros estudos, a idade média dos nossos doentes (48 ± 12 anos) é superior à de muitos estudos citados anteriormente (RESP: 41 [28–54]; PRESERVE: 44 [30–56]; ECMOnet: 39.7 ± 12 ; *Hemmila et al*: 38.4 ± 13.2), o que pode justificar o facto desta variável não ser tão preponderante no prognóstico do nosso grupo de doentes.

Os nossos resultados confirmam o consenso existente na literatura de que um aumento da duração da ventilação mecânica antes da canulação está relacionada com um pior prognóstico. Apesar de não haver um valor consensual acerca do número de dias de VM pré-ECMO a partir do qual o prognóstico do doente seja significativamente pior, a maioria dos estudos publicados até à data indicam que, geralmente, um doente ventilado durante mais de 7 dias antes da canulação tem uma mortalidade francamente maior que doentes ventilados durante menos tempo, sendo a diminuição da mortalidade maior quanto menor for a duração da VM. O estudo CESAR excluiu doentes com > 7 dias de VM com um $\text{FiO}_2 > 0.8$, e os estudos publicados por *Ramanathan et al*, o estudo RESP, e o publicado por *Hemmila et al* mostraram que os doentes com pior prognóstico eram aqueles cuja duração da VM pré-ECMO era superior a 6, 7 e 8 dias, respectivamente. Na nossa população de doentes, a mediana de dias de ventilação mecânica antes da canulação foi de 3 [1;7]. A mediana do Lung Injury Score (índice de Murray) calculado foi de 3,25 [3,25; 3,75], o que revela um grau significativo, embora expectável, de lesão pulmonar uma vez que um dos critérios aplicados na triagem implica a presença de um índice de Murray > 3.

Na análise univariada, à semelhança do estudo RESP, a PaCO_2 mostrou estar relacionada com o prognóstico. No entanto, conforme foi comprovado pela baixa significância estatística na análise multivariada, este valor, utilizado isoladamente, não nos permite aferir de uma forma fidedigna o grau de lesão pulmonar e do comprometimento das trocas gasosas.

Verificou-se também que, contrariamente a outros estudos, o grupo de doentes que foi ventilado em decúbito ventral não mostrou uma melhoria estatisticamente significativa. No entanto, após a crescente evidência que suporta esta medida terapêutica, a sua aplicação em doentes com ARDS antes da passagem para ECMO tem sido cada vez mais utilizada. Desta forma, apesar desta variável nem sempre constar do processo clínico, não podemos garantir que ela não tenha sido realizada, o que não nos permite tirar conclusões fidedignas acerca do seu real impacto no prognóstico dos doentes. O índice de massa corporal (IMC) também não mostrou ter significado prognóstico na nossa população de doentes (peso médio, em kg: 29 ± 6), apesar dos valores não serem muito discrepantes em relação à população do estudo PRESERVE (27 [24–32]), que foi o único que reportou uma melhoria de prognóstico com o aumento do IMC. No entanto, outros estudos em doentes tratados com ECMO também avaliaram esta variável sem mostrar esta associação (ECMOnet: 30 ± 8 ; Huang *et al.*: 25 ± 2), e, de uma maneira geral, o papel da obesidade no doente crítico ainda não está bem estabelecido.

Devido à falta de registos na nossa base de dados, não foi possível calcular os *scores* ECMOnet e PRESERVE num número significativo de doentes, o que inviabilizou o objectivo inicial de comparar o poder prognóstico destes *scores* na nossa população de doentes. O *score* RESP foi calculado em 52 doentes. Comparando os nossos resultados com a sobrevida esperada para cada classe do *score* RESP, conclui-se que, apesar de nos doentes de classe I (RESP ≥ 6), a sobrevida ser inferior (RESP: 92%; SMI-HSM: 80%), nos de classe II e III, a sobrevida dos nossos doentes é superior à prevista pelo *score* (RESP: 76 e 57%; SMI-HSM: 81 e 75%, respectivamente). Verificou-se também que, à excepção de um caso, todos os doentes pertenciam às classes I-III (classe I: n=10; classe II: n=20; classe III: n=21), o que pode significar que foi feita uma boa selecção dos doentes.

É relevante constatar que, das 4 variáveis presentes simultaneamente nos *scores* RESP e PRESERVE (idade, imunocompromisso, VM pré-ECMO, e PIP ou Pplat) apenas a duração da VM pré-ECMO se mostrou estatisticamente significativa na nossa população de doentes.

Após a análise multivariada, verificou-se que apenas o sexo feminino se relacionou, de uma forma independente, com a mortalidade a 6 meses, embora o mesmo não se verifique relativamente à mortalidade hospitalar. O único estudo que também reportou um pior prognóstico associado ao sexo feminino foi publicado em 2004 por

Hemmila et al, que avaliou a mortalidade hospitalar. Em todos os restantes estudos até à data, o género não se relacionou com a mortalidade hospitalar ou a 6 meses.

Conclusão

Este trabalho permitiu clarificar os factores relacionados com o prognóstico dos doentes adultos tratados com a técnica de ECMO-VV no contexto de ARDS no SMI-HSM. É possível concluir que os *scores* existentes não reflectem de uma maneira precisa o prognóstico da população de doentes em estudo. Para a maioria das variáveis que mostraram significância estatística na análise univariada, à excepção do sexo feminino, esta não foi comprovada na análise multivariada. Desta forma, podemos concluir que, contrariamente ao que foi reportado nos estudos referidos anteriormente, nenhuma variável, à excepção do sexo feminino, se relaciona independentemente com o prognóstico.

Os pontos fracos do nosso estudo são a falta de registos na base de dados que impossibilitaram a avaliação de algumas variáveis e o cálculo de *scores* definidos inicialmente nos objectivos do estudo. Outra limitação é o facto de este ser um estudo retrospectivo, unicêntrico e com poucos doentes. Idealmente, os estudos desta natureza deveriam ser realizados de forma prospectiva, com a elaboração prévia de um protocolo de recolha de dados, de maneira a garantir a recolha de toda a informação desejada.

O facto de termos registos, não só dos resultados hospitalares mas também do seguimento a 6 meses é um ponto forte do nosso estudo, assim como o facto da extensa revisão bibliográfica ter permitido seleccionar para análise um grande número de variáveis.

Bibliografia

1. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *N Engl J Med*. 1972;286(12):629-634. doi:10.1056/NEJM197203232861204.
2. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(1):60-67. doi:10.1097/MAT.0000000000000475.
3. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1351-1363. doi:10.1016/S0140.
4. Francischetti IMB, Szymanski J, Rodriguez D, Heo M, Wolgast LR. Laboratory and clinical predictors of 30-day survival for patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): 8-Year experience at Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center. *J Crit Care*. 2017;40:136-144. doi:10.1016/j.jcrc.2017.03.027.
5. Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2009;302(17):1888-1895. doi:2009.1535 [pii]\r10.1001/jama.2009.1535.
6. ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013. <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/989d4d4d14cusersshyerddocumentselsoguidelinesforadultrespiratoryfailure1.3.pdf>. Accessed April 20, 2017.
7. Aokage T, Palmér K, Ichiba S, Takeda S. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2015;3(1):17. doi:10.1186/s40560-015-0082-7.

8. Romano TG, Mendes PV, Park M, Leite E, Costa V. Suporte respiratório extracorpóreo em pacientes adultos. 2017;43(1):60-70.
9. Napp LC, Kühn C, Hoeper MM, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(4):283-296. doi:10.1007/s00392-015-0941-1.
10. Ranieri M, Rubenfeld GD TB et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2012;307(23):59-66. doi:10.1001/jama.2012.5669.
11. Levy. No Title. In: McGraw-Hill, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Ed.* ; 2015:1736-1740.
12. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe Hypoxemic Respiratory Failure. *Chest.* 2010;137(5):1203-1216. doi:10.1378/chest.09-2415.
13. Prost N De, Ricard J, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-induced lung injury : historical perspectives and clinical implications. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):28. doi:10.1186/2110-5820-1-28.
14. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801.
15. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus “conventional” protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013;39(5):847-856. doi:10.1007/s00134-012-2787-6.
16. João Miguel Ribeiro; Hugo Côrte-Real; Carlos França. Técnicas de Oxigenação e Circulação Extra-corporal no Serviço de Medicina Intensiva – CHLN - Protocolo de Atuação. 2013.
17. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J*

- Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1374-1382. doi:10.1164/rccm.201311-2023OC.
18. Schmidt M, Zogheib E, Roz?? H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(10):1704-1713. doi:10.1007/s00134-013-3037-2.
 19. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: The ECMOnet score. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):275-281. doi:10.1007/s00134-012-2747-1.
 20. Enger T, Philipp A, Videm V, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(2):R67. doi:10.1186/cc13824.
 21. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal Life Support for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2004;CXXII(NA;):193-205. doi:10.1097/01.sla.0000141159.90676.2d.
 22. Ramanathan K, Tan CS, Rycus P, Maclaren G. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Med.* 2017;(1):1. doi:10.1097/CCM.0000000000002320.
 23. Brogan T V., Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: A multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009;35(12):2105-2114. doi:10.1007/s00134-009-1661-7.
 24. Liu X, Xu Y, Zhang R, et al. Survival predictors for severe ards patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective study in China. *PLoS One.* 2016;11(6):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0158061.
 25. Wu M-Y, Huang C-C, Wu T-I, Wang C-L, Lin P-J. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Prognostic Factors for Outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2870. doi:10.1097/MD.0000000000002870.

26. Roch A, Hraiech S, Masson E, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):74-83. doi:10.1007/s00134-013-3135-1.
27. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care.* 2013;17(2):R73. doi:10.1186/cc12681.
28. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *Nejm.* 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/NEJMoA1214103.
29. Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):356-367. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.49.
30. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):568-573. doi:10.1056/NEJMoA010043.
31. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2004;292(19):2379. doi:10.1001/jama.292.19.2379.
32. Huang L, Li T, Xu L, et al. Performance of Multiple Risk Assessment Tools to Predict Mortality for Adult Respiratory Distress Syndrome with Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy: An External Validation Study Based on Chinese Single-center Data. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(14):1688-1695. doi:10.4101/0366-6999.185871.
33. Staudacher DL, Bode C, Wengenmayer T. Duration of extracorporeal membrane oxygenation is a poor predictor of hospital survival. *J Crit Care.* 2016;32:207-208. doi:10.1016/j.jcrc.2016.01.001.
34. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality: Analysis of the

extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):894-901. doi:10.1164/rccm.201409-1634OC.